

**N-SUBSTITUTED INDOLE DERIVATIVE**

**Publication number:** JP7242628  
**Publication date:** 1995-09-19  
**Inventor:** KAWASHIMA YUTAKA; OTA TOMOKI; TAGUCHI MINORU; Horiguchi AKIYO; HATAYAMA KATSUO  
**Applicant:** TAISHO PHARMA CO LTD  
**Classification:**  
**- International:** C07D401/12; A61K31/495; A61P9/12; A61P13/02; A61P15/00; A61P43/00; C07D209/14; C07D401/00; A61K31/495; A61P9/00; A61P13/00; A61P15/00; A61P43/00; C07D209/00; (IPC1-7): C07D209/14; A61K31/495; C07D401/12; C07D209/14; C07D213/74; C07D401/12  
**- European:**  
**Application number:** JP19950000431 19950106  
**Priority number(s):** JP19950000431 19950106; JP19940001702 19940112

[Report a data error here](#)

**Abstract of JP7242628**

**PURPOSE:** To obtain an N-substituted indole derivative capable of blocking alpha<1>-adrenalin receptor and strongly and continuously exhibiting an antihypertensive effect or a dysuria-improving effect thereby. **CONSTITUTION:** A compound is expressed by formula I (R<1> and R<2> are H, an alkyl, formula II [R<6> and R<7> are each a lower alkyl; (n') is 1 to 3]; R<3> is a phenyl which may be substituted with one or two halogens, lower alkyls, lower alkoxy or piperidinos or a 2-pyridyl which may be substituted with one or two halogens, lower alkyls or lower alkoxy; R<4> is H or a lower alkyl; R<5> is H or a lower alkoxy; (n) is 1 to 5) and its acid adduct salt, e.g. 1-(2-N,N-diethylamino-2-oxoethyl)-3-(2,4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl)ethyl)indole dihydrochloric acid salt. This compound can be synthesized by reacting a compound of formula III (X is a halogen or methanesulfonyloxy) with a compound of formula IV (Y is a halogen) in the presence of a base and reacting the resultant compound of formula V with a compound of formula VI in the presence of a base.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(51) Int.Cl.<sup>6</sup> 識別記号 庁内整理番号 F I 技術表示箇所  
 C 07D 209/14 8217-4C  
 A 61K 31/495 ABU  
 ACV  
 AED  
 C 07D 401/12 209

審査請求 未請求 請求項の数1 OL (全6頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平7-431	(71)出願人	000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号
(22)出願日	平成7年(1995)1月6日	(72)発明者	川島 豊 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製 薬株式会社内
(31)優先権主張番号	特願平6-1702	(72)発明者	太田 知己 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製 薬株式会社内
(32)優先日	平6(1994)1月12日	(72)発明者	田口 稔 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製 薬株式会社内
(33)優先権主張国	日本 (JP)	(74)代理人	弁理士 北川 富造
			最終頁に続く

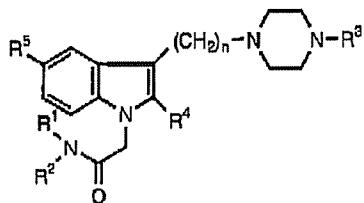
## (54)【発明の名称】 N-置換インドール誘導体

## (57)【要約】

【目的】  $\alpha$  1-アドレナリン受容体を遮断することにより、降圧作用または排尿障害改善作用を強力かつ持続的に示す化合物を提供する。

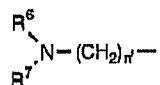
## 【構成】 式

## 【化1】



【式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はそれぞれ水素原子、アルキル基を示すかまたは式

## 【化2】



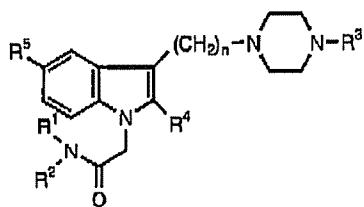
(式中、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>はそれぞれ低級アルキル基を示し、n'は1～3の整数を示す。) で示されるアルキルアミ

ノ基を示し、R<sup>3</sup>は置換もしくは無置換のフェニル基または置換もしくは無置換の2-ピリジル基を示し、R<sup>4</sup>は水素原子または低級アルキル基を示し、R<sup>5</sup>は水素原子または低級アルコキシ基を示し、nは1～5の整数を示す。] で表わされるN-置換インドール誘導体及びその酸付加塩。

## 【特許請求の範囲】

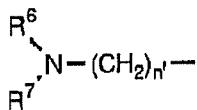
## 【請求項1】 式

## 【化1】



[式中、R¹及びR²はそれぞれ水素原子、アルキル基または式

## 【化2】



(式中、R⁶及びR⁷はそれぞれ低級アルキル基を示し、n'は1～3の整数を示す。)で示されるアルキルアミノ基を示し、R³はフェニル基、「ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基及びビペリジノ基」から選ばれる基の1～2個で置換されたフェニル基、2-ピリジル基または「ハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基」から選ばれる基の1～2個で置換された2-ピリジル基を示し、R⁴は水素原子または低級アルキル基を示し、R⁵は水素原子または低級アルコキシ基を示し、nは1～5の整数を示す。]で表わされるN-置換インドール誘導体及びその酸付加塩。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、 $\alpha$ 1-アドレナリン受容体を遮断することにより降圧作用または排尿障害改善作用を有するN-置換インドール誘導体に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 $\alpha$ 1-アドレナリン受容体遮断薬は、おもに、降圧薬として用いられており、心拍出量や、臓器還流量を減少させず、心機能低下例、腎機能低下例にも使用できることが特徴である。更に、近年、排尿障害の改善剤としても用いられている。降圧薬としては、プラゾシン、ドキサゾシン、ウラビジルなどが、排尿障害治療薬としては、プラゾシンが知られているが、本発明の化合物に構造上類似しているものはない。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、 $\alpha$ 1-アドレナリン受容体を遮断することにより、降圧作用または排尿障害改善作用を強力かつ持続的に示す化合物を提供することにある。

## 【0004】

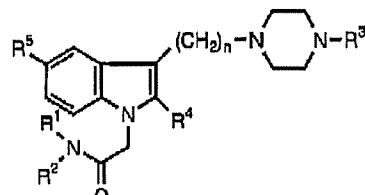
【課題を解決するための手段】本発明者らは前記課題を達成するために銳意研究を進めた結果、ある種のN-置換インドール誘導体が $\alpha$ 1-アドレナリン受容体を遮断

することにより、強い降圧作用または排尿障害改善作用を有することを見いだし、本発明を完成した。

## 【0005】すなわち、本発明は式

## 【0006】

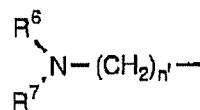
## 【化3】



【0007】[式中、R¹及びR²はそれぞれ水素原子、アルキル基または式

## 【0008】

## 【化4】



【0009】(式中、R⁶及びR⁷はそれぞれ低級アルキル基を示し、n'は1～3の整数を示す。)で示されるアルキルアミノ基を示し、R³は「ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基及びビペリジノ基」から選ばれる基の1～2個で置換されていてよいフェニル基または「ハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基」から選ばれる基の1～2個で置換されてもよい2-ピリジル基を示し、R⁴は水素原子または低級アルキル基を示し、R⁵は水素原子または低級アルコキシ基を示し、nは1～5の整数を示す。]で表わされるN-置換インドール誘導体及びその酸付加塩である。

【0010】本発明において、アルキル基とは、炭素原子数1～8個の直鎖状または分枝鎖状のものをいい、また、低級アルキル基とは、炭素原子数1～4個の直鎖状または分枝鎖状のものをいう。これらの例としてはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基などであり、好ましくはメチル基、エチル基があげられる。低級アルコキシ基とは、炭素原子数1～4個の直鎖状または分枝鎖状のものをいい、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブロキシ基などであり、好ましくはメトキシ基、エトキシ基があげられる。ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子である。

【0011】化3の化合物の酸付加塩とは、無機酸又は有機酸が付加した塩を示す。この場合使用する無機酸又は有機酸には特に制限はないが、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、シウ酸、アスコルビン酸、サリチル酸、乳酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸などをあげることができ

る。

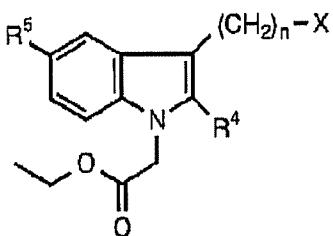
【0012】なお、R<sup>3</sup>で定義されるフェニル基または2-ピリジル基の置換基が2個である場合、当該置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【0013】本発明の化合物は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。

【0014】すなわち、まず、文献【例えばJ. Org. Chem., 第50巻, 第8号, 第1239ページ(1985年)】記載の方法により製造することができる、式

【0015】

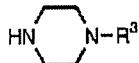
【化5】



【0016】(式中、Xはハロゲン原子またはメタンスルホニルオキシ基であり、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びnは前記と同意義である。)で表されるインドール誘導体と、式

【0017】

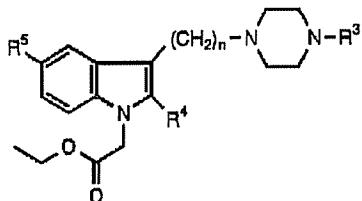
【化6】



【0018】(式中、R<sup>3</sup>は前記と同意義である。)で表される化合物を溶媒中、塩基(例えば炭酸カリウム、トリエチルアミンなど)存在下に反応させることにより、式

【0019】

【化7】



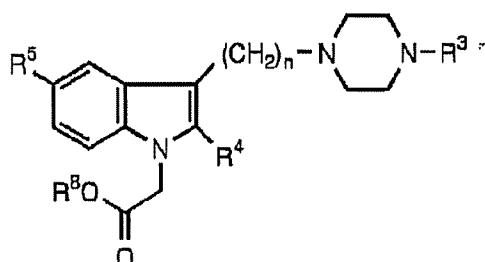
【0020】(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びnは前記と同意義である。)で表される化合物を得る。

【0021】ここで溶媒としては、ニトリル系溶媒(例えばアセトニトリルなど)、ハロゲン系溶媒(例えばジクロロメタン、クロロホルムなど)などを用いることができる。反応温度は、0~100°Cであり、反応時間は10分間~48時間である。

【0022】次に、上記で得た化合物のエステル部分を通常のエステル交換反応によって任意の炭素数のものに変換させることにより、式

【0023】

【化8】

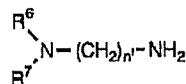


【0024】(式中、R<sup>8</sup>は炭素数1~8個のアルキル基を示し、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びnは前記と同意義である。)で表わされる化合物を得る。

【0025】さらに、上記で得た化合物と、式

【0026】

【化9】

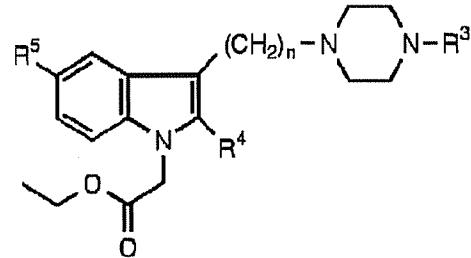


【0027】(式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、及びn'は前記と同意義である。)で表わされる化合物を反応させることにより、化3においてR<sup>1</sup>が水素原子であり、R<sup>2</sup>が化4の基である化合物を得ることができる。

【0028】また、前記においてエステル交換することなく、式

【0029】

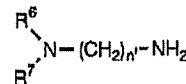
【化10】



【0030】(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びnは前記と同意義である。)で表される化合物と、式

【0031】

【化11】



【0032】(式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、及びn'は前記と同意義である。)で表わされる化合物を反応させることにより、化3においてR<sup>1</sup>が水素原子であり、R<sup>2</sup>が化4の基である化合物を得ることもできる。

【0033】また、本発明の化合物は次の方法でも製造することができる。

【0034】すなわち、式

【0035】

【化12】

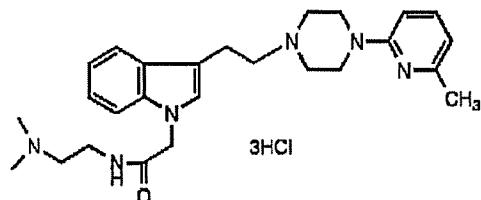
【実施例】以下、実施例及び試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明する。

【0048】(実施例1)

1-[2-(2'-N,N-ジメチルアミノエチルアミノ-2-オキソエチル)-3-[2-[4-(6-メチル-2-ピリジル)ピペラジニル]エチル]インドール三塩酸塩(化合物1)

【0049】

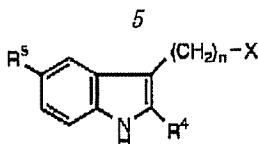
【化16】



【0050】(1)エチル 3-[2-(2-プロモエチル)インドール-1-アセテート]500mgと1-[6-メチル-2-ピリジル]ピペラジン340mgをアセトニトリル20mlに溶解し、トリエチルアミン0.30mlを加え19時間加熱還流した。反応液を減圧下溶媒留去し、残渣に水を加え、塩化メチレン抽出し、水及び重曹水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=2:1)に付した。得られた粗生成物を、エタノール-エーテル混合溶液に溶解し、4規定-塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、析出物を濾取し、エタノール-エーテルで再結晶して、エチル 3-[2-[4-(6-メチル-2-ピリジル)ピペラジノ]エチル]インドール-1-アセテート二塩酸塩436mgを得た。

【0051】(2) (1)で得られたエチル 3-[2-[4-(6-メチル-2-ピリジル)ピペラジノ]エチル]インドール-1-アセテート二塩酸塩400mgをn-ブタノール10mlに溶解し、チタンテトライソプロポキシド1.2mlを加え、6時間加熱還流した。減圧下溶媒留去し、塩化メチレン40ml、水2.0mlを加えた後、濾液を硫酸マグネシウムで乾燥し濾過後濃縮した。残渣をエタノール-エーテル混合溶液に溶解し、しゅう酸88mgを加え析出物を濾取してエタノールで再結晶してn-ブチル 3-[2-[4-(6-メチル-2-ピリジル)ピペラジノ]エチル]インドール-1-アセテートしゅう酸塩268mgを得た。

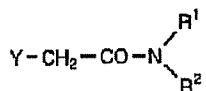
【0052】(3) (2)で得られたn-ブチル 3-[2-[4-(6-メチル-2-ピリジル)ピペラジノ]エチル]インドール-1-アセテートしゅう酸塩200mgとN,N-ジメチルエチレンジアミン100mgを2時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチル抽出し、水、重曹水で洗浄後、炭酸カリウムで乾燥、濾過し、濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=20:1~1



【0036】(式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、n及びXは前記と同意義である。)で表されるインドール誘導体と、式

【0037】

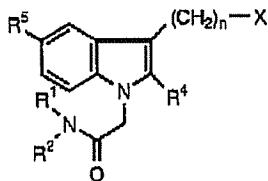
【化13】



【0038】(式中、Yはハロゲン原子を示し、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は前記と同意義である。)を溶媒中、塩基(例えば炭酸カリウム、トリエチルアミン)存在下に反応させることにより、式

【0039】

【化14】



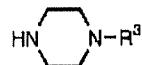
【0040】(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、n及びXは前記と同意義である。)で表わされる化合物を得る。

【0041】ここで、溶媒としては、ニトリル系溶媒(例えばアセトニトリルなど)、ハロゲン系溶媒(例えばジクロロメタン、クロロホルムなど)などを用いることができる。反応温度は0~100°Cであり、反応時間は10分間~48時間である。

【0042】次に、上記で得た化合物と、式

【0043】

【化15】



【0044】(式中、R<sup>3</sup>は前記と同意義である。)で表わされる化合物を溶媒中、塩基(例えば炭酸カリウム、トリエチルアミンなど)存在下に反応させることにより本発明の化3の化合物を得ることができる。

【0045】ここで、溶媒としては、ニトリル系溶媒(例えばアセトニトリルなど)、ハロゲン系溶媒(例えばジクロロメタン、クロロホルムなど)などを用いることができる。反応温度は0~100°Cであり、反応時間は10分間~48時間である。

【0046】

【発明の効果】本発明の化合物は、後記試験例より明らかなように、α1-アドレナリン受容体を遮断し、また、強い平滑筋収縮抑制作用を有するので、降圧剤および排尿障害改善剤として有用である。

【0047】

7

0:1) に付した。得られた粗生成物をエタノール-エーテル混合溶液に溶解し、4規定-塩化水素/酢酸エチルを加え、析出物を濾取し、メタノール、エーテルで再結晶して標記化合物8 9 mgを得た。

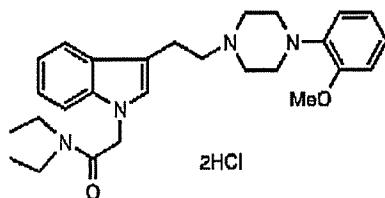
【0053】m. p. 224~227°C 分解

(実施例2)

1-(2-N, N-ジエチルアミノ-2-オキソエチル)-3-[2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]エチル]インドール二塩酸塩(化合物2)

【0054】

【化17】



【0055】(1) 3-(2-ブロモエチル)インドール500 mgとN, N-ジエチルクロロアセトアミド3 34 mgをアセトニトリル5 mlに溶解し、炭酸カリウム308 mgを加え4時間加熱還流した。反応液を減圧下溶媒留去し、残渣に水を加え酢酸エチル抽出し、水、重曹水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=5:1)に付し、3-(2-ブロモエチル)-1-(2-N, N-ジエチルアミノ-2-オキソエチル)インドール230 mgを得た。

【0056】(2) (1)の化合物3-(2-ブロモエチル)-1-(2-N, N-ジエチルアミノ-2-オキソエチル)インドール220 mgと2-メトキシフェニルピペラジン150 mgをアセトニトリル5 mlに溶解し、トリエチルアミン0. 14 mlを加え、8時間加熱還流した。反応液を減圧下溶媒留去し、残渣に水を加え酢酸エチル抽出し、水、重曹水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=4:1~1:1)に付した。得られた粗生成物を、エタノール-エーテル混合溶液に溶解し、4規定-塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、析出物を濾取し、エタノールで再結晶して、標記化合物156 mgを得た。

【0057】m. p. 151~153°C

実施例2と同様の方法で以下の化合物を合成した。

【0058】1-(2-N, N-ジエチルアミノ-2-オキソエチル)-3-[2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]エチル]-2-メチルインドール二塩酸塩

【0059】

【化18】

20

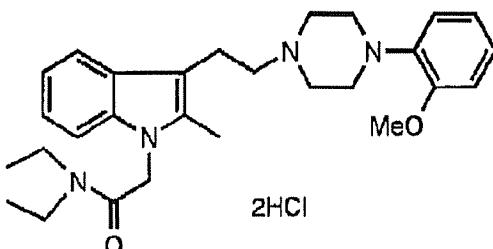
30

40

40

50

8

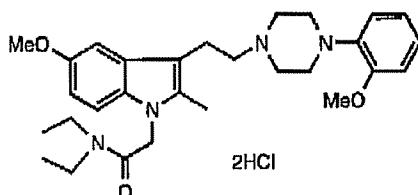


【0060】m. p. 193~196°C 分解

1-(2-N, N-ジエチルアミノ-2-オキソエチル)-5-メトキシ-3-[2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]エチル]-2-メチルインドール二塩酸塩

【0061】

【化19】



【0062】m. p. 216~218°C 分解

(試験例) [α1受容体結合試験]

α1受容体結合反応はGreengrassとBremner [Eur. J. Pharmacol., 第55巻, 第323ページ(1979年)] の方法に準じて行った。

【0063】ラットを断頭し脳を摘出した後、30倍量の50 mM トリス-塩酸(pH 7. 4)でホモジナイズした。これを1, 000×gで5分間遠心し、上清をさらに48, 000×gで20分間遠心し、沈渣を得た。沈渣を50 mM トリス-塩酸(pH 7. 4)に懸濁させ、再度48, 000×gで20分間遠心した。この沈渣を1. 0 mg/m1 プロテインとなるように、50 mM トリス-塩酸(pH 7. 4)に懸濁させ、α1受容体標品とした。

【0064】受容体標品1. 0 mlに0. 6 nM [<sup>3</sup>H] ブラゾシンおよび種々濃度の検体を添加し、25°Cで30分間反応させた。

【0065】反応終了後ガラスフィルター(Whatman GF/B)で急速濾過し、フィルターは3 mlの50 mM トリス-塩酸(pH 7. 4)で3回洗浄した。フィルター上の放射活性は、液体シンチレーションカウンターにより測定した。

【0066】検体を添加しないときの放射活性から、10 μMのブラゾシン存在下に得られる放射活性を差し引き、これをコントロールの特異的結合とした。検体添加時に得られる放射活性からコントロールに対する割合を求め、検体濃度に対してプロットした。コンピューターによるカーブフィッティングから各検体の50%阻害濃度(I C<sub>50</sub>値)を計算した。

【0067】結果を表1に示した。

【0068】

【表1】

検体	I C <sub>50</sub> 値 (nM)
化合物1	39.2
化合物2	13.1
ウラピジル	741

【0069】(試験例2) [降圧作用試験]

降圧作用試験はBur. J. Pharmacol., 第228巻, 第269ペー

ジ(1993年)の方法に準じて行った。

【0070】自然発症高血圧ラット(SHR)を無麻酔の状態で保定器に入れ、37°Cで20分保温後、テールカフ法にて血圧および心拍数を測定した。

【0071】化合物2は、5%アラビアコム水溶液に懸濁して、ゾンデにより強制経口投与(1mg/kg)した。

【0072】血圧降下作用は、投与後1時間がピークで約30%の降圧を示し(50mmHg内外)、その作用は持続的で、投与4時間後も血圧は投与前値に復さなかった。

【0073】心拍数に対しては、顕著な作用はみられなかった。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
//(C 07 D 401/12				
209;14				
213;74)				

(72)発明者 堀口 亜生代  
 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製  
 藥株式会社内

(72)発明者 畑山 勝男  
 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製  
 藥株式会社内